

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Cortisonbehandlung und Pneumocystis Carinii-Infektion

(Pathologisch-anatomische Untersuchung einer Beobachtung)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ESTHER BRÖNNIMANN

von Gurzelen BE

1965

VERLAG P. G. KELLER - 8053 ZÜRICH 1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Cortisonbehandlung und Pneumocystis Carinii-Infektion

(Pathologisch-anatomische Untersuchung einer Beobachtung)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ESTHER BRÖNNIMANN

von Gurzelen BE

VERLAG P. G. KELLER - 8053 ZÜRICH 1967

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Prof. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 6. 7. 1965.



Einleitung

Infektionen mit *Pneumocystis carinii* schienen lange Zeit auf das frühe Säuglingsalter beschränkt zu sein. In den letzten Jahren aber sind auch Erkrankungen bei älteren Kindern und Erwachsenen beschrieben worden. Insbesondere sind *Pneumocystis*-Infektionen mitgeteilt worden bei Kranken, welche längere Zeit mit Corticosteroiden behandelt wurden. Anhand solcher Fälle ist auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Corticosteroidtherapie und der *Pneumocystis*-Pneumonie oder der sog. interstitiellen plasmacellulären Pneumonie hingewiesen worden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine Beobachtung einer *Pneumocystis*-Pneumonie im Verlauf einer Corticosteroidbehandlung bei einem 5jährigen Knaben mit Aldrich-Syndrom beschrieben. Auf das klinische Bild des Aldrich-Syndromes bei dieser Beobachtung ist *Amiet* (1) bereits eingegangen.

Eigene Beobachtung

Anamnese und klinischer Verlauf

M. A., geb. 8. 7. 1959, war das erste Kind gesunder Eltern. Seine beiden jüngeren Geschwister sind gesund. In der Familie sind keine Erb-leiden bekannt.

Mit 13 Monaten musste der Kleine für die Dauer von 3½ Monaten wegen einer idiopathischen Thrombopenie, einer hypochromen Anämie und eines hartnäckigen Ekzems in der pädiatrischen Klinik in Freiburg i. Br. hospitalisiert werden. Es wurde dort eine perorale Corticosteroidtherapie durchgeführt, ausserdem erhielt das Kind Eisenpräparate. Das Ekzem wurde mit Kleiebädern und Cortison-Teersalben behandelt. Während die Anämie und das Ekzem auf die therapeutischen Massnahmen gut ansprachen, bestand bei der Klinikentlassung noch immer eine Thrombopenie, weshalb zur Fortführung der Ultracortenmedikation zu Hause geraten wurde.

Eine Verschlechterung des Befindens mit stärkeren ekzematösen Hautveränderungen und Wiederauftreten von Petechien veranlasste eine neuerliche Klinikeinweisung in Freiburg i. Br., als das Kind 19 Monate zählte.

Die anamnestischen Erhebungen liessen Zweifel aufkommen, ob das Ultracorten zu Hause regelmässig verabreicht wurde. Es wurde darauf erneut eine Ultracortenbehandlung eingeleitet mit zunächst täglichen Gaben von 15 mg, später intermittierend, indem an 5 aufeinanderfolgenden Tagen der Woche jeweils 15 mg Ultracorten verabreicht und an 2 Tagen mit der Therapie ausgesetzt wurde. Bei der Entlassung hielt man die Angehörigen zur Fortführung dieser Therapie an.

Mit $2\frac{1}{4}$ Jahren wurde M. A. erstmals in der Universitäts-Kinderklinik Basel (Vorsteher: Prof. Dr. A. Hottinger) aufgenommen, wo neben einer Bronchitis eine infektiöse Pankarditis bei sog. Aldrich-Syndrom, dem rezessiv-geschlechtsgebunden vererbten Syndrom, verbunden mit Thrombocytopenie, chronischem Ekzem und Infektanfälligkeit, diagnostiziert wurde. Die Pankarditis heilte unter Albamycin und Cedilanid rasch ab. Das chronische Ekzem wurde mit cortisonhaltigen Salben und Kleiebädern behandelt. Trotz ununterbrochener Hautpflege kam es immer wieder zu neuen Ekzemschüben. Auf eine interne Corticosteroidtherapie wurde verzichtet, da nach Angaben in der neuesten Literatur weder Haut- noch Thrombocytenverhältnisse wesentlich gebessert werden können und nur die Resistenz gegen Infekte herabgesetzt wird. Zwei Monate nach Spitaleintritt konnte das Kind in relativ gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Herz und Lungen waren physikalisch unauffällig.

Zu Hause machte der Kleine rezidivierende Infekte der oberen Luftwege durch, angeblich mit $2\frac{3}{4}$ Jahren eine Pneumonie.

Im Alter von $3\frac{3}{4}$ Jahren musste M. A. wegen des chronischen, generalisierten Ekzems wiederum in die Basler Kinderklinik aufgenommen werden. Die Thrombocytenwerte betrugen beim Eintritt 26 000, sanken dann bis zu 3000 ab und betrugen beim Austritt 17 000. Die Thoraxröntgenaufnahme und das Elektrokardiogramm zeigten keinen pathologischen Befund. Während des Spitalaufenthaltes erkrankte das Kind an einer schweren, asthmoiden Bronchitis, die unter der üblichen Therapie in einigen Tagen abheilte.

Ein paar Monate nach der Spitalentlassung kam der Kleine wiederum in die Klinik wegen eines infizierten Hämatoms über dem rechten M. pectoralis. Lungen und Herz waren unauffällig. Bei diesen beiden Spitalaufenthalten wurde ebenfalls auf eine perorale Corticosteroidbehandlung verzichtet aus dem bereits erwähnten Grund.

Der Hausarzt führte bei Verschlimmerung des Ekzems jeweils eine Kur mit kleinen Corticosteroidgaben durch, wobei er während 30 Tagen Dilar (= Paramethasonacetat), ein Prednisolonderivat, verordnete in einer Anfangsdosis von 6 mg 2—3 Tage, 4 mg weitere 2—3 Tage und 2 mg als Erhaltungsdosis. Drei solcher Kuren hatte M. A. in den vergangenen zwei Jahren erhalten.

Zum letztenmal wurde das Kind im Alter von 5 Jahren wegen einer Facialispaparese, deren Ursache unklar war, in der Basler Kinderklinik hospitalisiert. Seit dem letzten Spitalaufenthalt war der Kleine nie ernsthaft erkrankt, er sei nur einige Male erkältet gewesen. Seit 3 Wochen litt er jedoch erneut unter einem generalisierten Ekzem. Es konnte auch zweimal eine Epistaxis beobachtet werden. Kurz vor Spitaleintritt bestand einige Tage Husten ohne Temperatursteigerung. Zwei Tage vor Spitalaufnahme trat eine schmerzhaft Schwellung im Bereich der Parotis auf. Das Kind blieb im Bett. Am Tag darauf stellte der Hausarzt eine rechtsseitige, periphere Facialispaparese fest, weshalb er den kleinen Patienten einwies.

Beim Eintritt befand sich der Knabe in reduziertem Allgemeinzustand. Es wurde eine Temperaturerhöhung auf $38,5^{\circ}$ nachgewiesen. Es fand sich ein ziemlich schweres Ekzem mit blutigen Krusten am Kopf und an den unteren Extremitäten. Lungen und Herz waren perkussorisch wie auskultatorisch ohne pathologischen Befund. Die Thoraxaufnahme zeigte neben einer nahezu homogenen und fast uniformen, „milchglasartigen“ Verschattung beider Lungen einzelne kleinfleckige, diffus verteilte Herde. Es bestand eine deutliche Hilusreaktion beidseits bei an sich unauffälliger Breite des Mediastinums. Die Blutsenkungsreaktion war mit 19/40 leicht erhöht. Die Leukocytenwerte betrugen 4850 bei Linksverschiebung. Die Thrombocytenwerte waren 18 000. Das Hämoglobin wurde auf 9,8 g % bestimmt. Gesamteiweiß, Elektrophorese und Immunelektrophorese waren im Bereich der Norm. Eine leichte Verschattung war im Bereich des rechten Mastoids festzustellen. In den letzten 3 Wochen vor Spitalweisung hatte das Kind vom Hausarzt wiederum Dilar in der oben angegebenen Dosierung erhalten. Es wurden nun neben einem Antibioticum (Illotycin) ebenfalls Corticosteroide verabreicht wegen der Facialispaparese und auch des schlechten Allgemeinzustandes wegen. Es wurde Delta-Hydrocortison in absteigenden Dosen gegeben, und zwar 30 mg täglich während 8 Tagen, 25 mg täglich während 3 Tagen, dann immer nach 3—4 Tagen 5 mg weniger. Die Haut wurde mit Kamillosan- und Pelsanobädern, Hexacorten und Ultracortenol-Vioform-Salbe behandelt. Unter der angegebenen Therapie wurde der kleine Patient bereits am 2. Tag fieberfrei. Der Allgemeinzustand besserte sich ziemlich rasch. Die Hautläsionen heilten in ca. 2 Wochen ab. Eine ophthalmologische Untersuchung wegen einer fraglichen Gehirnblutung zeigte keinen pathologischen Befund. Hingegen ergab ein Elektroencephalogramm einen aktiven, epileptogenen Fokus im rechten Temporalgebiet. Die Thrombocytenwerte waren während des Spitalaufenthaltes relativ konstant (18 000—23 000). Es traten keine Blutungen auf. Moro- und Mantouxreaktionen waren negativ. Die Facialispaparese bildete sich eindeutig zurück, dem Kind ging es recht gut. Es wurde deshalb 3 Wochen nach Spitalaufnahme beschlossen, eine intermittierende

Corticosteroidtherapie einzuleiten, 42 Tage nach Beginn derselben durch den Hausarzt. Einen Tag nach Absetzen von Delta-Hydrocortison und Illo-tycin bekam der Knabe über 39° Fieber und hustete, die Atmung war schnell und oberflächlich. Das Thoraxbild blieb wie beim Eintritt gleich. Unter der weiteren Therapie mit Delta-Hydrocortison 10 mg täglich und einem Antibioticum (Achromycin) besserte sich der Zustand vorübergehend etwas. Dann trat eine erneute, akute Verschlechterung des Krankheitsbildes ein mit Fieber von 39,8°, Tachycardie von 140/Min. und Tachypnoe bis 90 pro Minute. Das Kind zeigte eine blass-graue Cyanose, wurde somnolent und teilweise unruhig. Die Lungenauskultation ergab ein etwas verschärftes Atemgeräusch, jedoch keine Nebengeräusche. Die Wiederholung des Thoraxbildes zeigte den gleichen Befund wie beim Eintritt. Blutkulturen auf Bakterien und Pilze blieben steril. Trotz Dauertropfinfusion mit Cedilanid, Reverin, Celbenin und Urbason starb das Kind am 31. Tag seines Spitalaufenthaltes unter dem Bild einer schweren Pneumonie.

Die klinische Diagnose lautete: Aldrich-Syndrom. Interstitielle Pneumonie? (Plasmacelluläre Pneumonie?)

Sektion

Die 6 Stunden nach dem Tode ausgeführte Sektion (Nr. 1255/64) ergab (Protokoll auszugsweise): Leiche eines männlichen Kindes mit Zeichen der Unterentwicklung. Wenig Leichenflecken. Die Haut zeigt überall starke Pigmentierung an den Unterschenkeln, am Thorax finden sich Narbenbildungen. Das Milchgebiss ist fast vollständig vorhanden. Die Bauchdecken sind eingefallen. Die Haut der Unterschenkel zeigt überall eine verschieden starke Pigmentierung.

Brustsituation: Bei Eröffnung des Brustkorbes sinken die Lungen etwas zurück. Sie zeigen ganz leichte Verwachsungen, vor allem am linken Unterlappen. Die Lungen fühlen sich fest an. Die Pleura ist im übrigen spiegelnd.

Die rechte Lunge ist dreilappig, sie ist dicht. Der Luftgehalt ist weitgehend aufgehoben. Die Schnittfläche ist leberartig, fest, von einer hellen, grau-braunen Farbe. Hie und da kann man wenig luftthaltige Massen abstreifen. Das Lungengewebe ist überall etwas körnig.

Die linke Lunge ist zweilappig, sie ist von fester Beschaffenheit, leberartig, zeigt eine helle, grau-braune Farbe. Es finden sich im Bereich der Pleura kleine, weissliche Verdichtungen. Die Gefässe sind mittelweit, enthalten schleimige Massen. Vor allem die feineren Bronchialäste sind durch zähe Schleimmassen verlegt. Die Lymphknoten im Lungenabflussgebiet sind etwas gross und zeichnen sich aus durch eine starke Durchblutung.

Der Thymus ist klein. Die Herzbeutelblätter sind miteinander verwachsen. Das Herz ist eher etwas grösser als die Faust der Leiche. Es ist auf der linken Seite gut kontrahiert. Der linke Vorhof ist weit. Die rechte Kammer ist schlaff. Die Herzklappen sind zart.

Die Milz zeigt Verwachsungen der Kapsel, sie weist eine düsterrote Farbe auf.

Die Leber ist mittelhoch, die Kapsel zart. Der Läppchenbau ist regelmässig, die Farbe hellbräunlich.

Die Lymphknoten im Mesostenium sind gross, verquollen, vermehrt durchblutet.

Die Nebennieren sind klein, die Rinde ganz wenig gelb gefärbt, das Marklager zum Teil etwas glasig.

Das Gehirn zeigt eine regelmässige Konfiguration. Die Konsistenz ist leicht herabgesetzt. Der Liquor ist klar, das Ependym zart. Die Hirnsubstanz ist feucht, blass, die Blutpunkte sind spärlich, zerfliessen rasch.

Mikroskopische Untersuchung

Die Lungen zeigen eine starke Verbreiterung der Alveolarsepten, wobei sich in diesem Bereich überall Rundzellen, zum Teil Plasmazellen häufen. Die Lungenbläschen sind fast überall angefüllt durch ziemlich grosse, wabig gebaute Massen. Es handelt sich um ein Netzwerk von schaumigen Elementen, die ganze Kolonien bilden. Einzelne Bronchiolen sind ebenfalls von solchen Parasitenmassen angefüllt. In den grösseren Bronchien finden sich nur vereinzelt diese Parasitenmassen. Hier und da kommt eine Proliferation des Alveolarepithels vor. Manchmal finden sich Riesenzellen. Einzelne Lungenpartien zeigen eine besonders starke Infiltration mit völliger Verlegung der Alveolarlichtung. Man kann hier auch in den Bronchien derartige Parasiteneinlagerungen erkennen. Bei diesen Parasiten handelt es sich um feine, granuläre Bildungen, die einzelne schwach sich anfärbende, körnige Einlagerungen zeigen. Ausserdem kommen in den Bläschen auch hämatogene Entzündungszellen vor.

Das Myocard zeigt an mehreren Stellen grössere Gebiete mit allgemeiner, starker Verfettung der Fasern.

Die Leber zeigt leichte, feintropfige Verfettung. Ausserdem ist eine diffuse Stauung vorhanden. Die Glissonsche Scheide ist nur leicht rundzellig infiltriert.

Die Nebennieren zeigen eine etwas schmale Rinde. Das Mark ist breit, die Rinde wenig lipoidhaltig.

Abschliessende pathologisch-anatomische Diagnose

Schwere *Pneumocystis carinii*-Infektion aller Lungenlappen. Dilatation und Erschlaffung des rechten Herzens bei vollständiger Obliteration des Herzbeutels. Endocardfibrose des linken Ventrikels. Fleckige Verfettung des Myocards. Stauungsinduration von Leber, Milz und Nieren. Passive Hyperämie des Gehirns. Verwachsung der Milz. Unregelmässige Pigmentation der Haut beider Unterschenkel. Stauungsgastroenteritis. Zeichen der Unterentwicklung.

Pathologische Anatomie, Histopathologie, Bakteriologie und Pathogenese der *Pneumocystis*-Pneumonie

1937/38 fiel *Hamperl* (18) ein pathologisch-anatomischer Befund auf, der am besten als weisse Pneumonie zu charakterisieren war. Die Lungen von Säuglingen erschienen in grosser Ausdehnung, manchmal bis auf kleine Randbezirke pneumonisch verdichtet, derb und weisslich. Weder bei Mutter noch Kind fanden sich Zeichen für eine Lues, an die bei einer solchen „*Pneumonia alba*“ als erstes gedacht werden musste. Auch bei der histologischen Untersuchung ergaben sich Unterschiede: die Alveolen waren nicht von Leukocyten erfüllt, sondern von einer eigentümlichen, schaumigen Masse. Dagegen zeigten die Septen eine sehr dichtzellige Infiltration, bei der Plasmazellen vorherrschten gegenüber den Leukocyten, Lymphocyten und Monocyten. Wegen dieser Besonderheit wurde die Erkrankung zuerst auch als interstitielle plasmacelluläre Pneumonie bezeichnet. *Am-mich* (2) beschrieb 14 Fälle solcher nichtsyphilitischer interstitieller Pneumonien bei Säuglingen. 1938 wurde sie von *Benecke* (5) als selbständige infektiöse Krankheit erkannt und 1940 von *Nitschke* (32) klinisch in ihrer Symptomatologie beschrieben. Ein bedeutender Schritt in der Aufklärung der Krankheit gelang 1952 *Vanek und Jirovec* (44), indem sie nachwiesen, dass die schaumigen Massen in den Alveolen nicht ein Exsudat darstellten, sondern ein Agglomerat von Parasiten, die bakteriologisch als *Pneumocystis carinii* zu identifizieren waren. Der von *Jirovec und Vanek* (22) vorgeschlagene Name „*Pneumocystis*-Pneumonie“ hat sich inzwischen allgemein eingebürgert. Heute pflegt man weitgehend die als *Pneumocystis carinii* bezeichneten intraalveolären Strukturen als Erreger anzunehmen (21, 22, 44—46), ohne allerdings bisher den schlüssigen Beweis dafür zu haben (33, 34). Nach *Jirovec und Vanek* (21) ist die *Pneumocystis carinii* am besten zu den primitiven Haplosporidien, einer primitiven Protisten-gruppe, einzureihen. Erst weitere Studien werden zeigen können, ob *Pneumocystis* ein echtes Protozoon oder ein Protophyt ist. Die Pathogenität

von *Pneumocystis* ist nicht gross und entfaltet sich nur in einem dazu geeigneten Terrain, verursacht dann aber den Tod durch Verstopfen der Alveolen und Bronchiolen.

Nach *Hamperl* (16) treten die *Pneumocysten* in den histologischen Schnitten besonders deutlich bei der PAS-Färbung als dicht aneinander gelagerte Bläschen hervor und lassen sich als ganze Wabengruppen auch in den Bronchiallichtungen nachweisen.

Die plasmacelluläre Infiltration des Zwischengewebes kommt bei Kinderinfektionen häufiger vor (47). Für die Diagnose der interstitiellen plasmacellulären Pneumonie ist deshalb der Nachweis von *Pneumocystis carinii* unumgängliche Voraussetzung.

Pneumocystis carinii ist ausschliesslich in der Lunge zu finden (10, 22). In den übrigen Organen sind nur Zeichen einer Hypoxydase infolge der fortschreitenden Einengung der Atemfläche zu finden.

Verhältnismässig häufig kombiniert sich die *Pneumocystis*-Pneumonie mit andern Erkrankungen, welche durch Viren oder Pilze bedingt sein können. Wichtig ist eine Kombination mit der Cytomegalie (41, 42).

Es schien vorerst, dass die *Pneumocystis*-Infektion eine Erkrankung der ersten Lebensmonate sei, besonders der 8.—12. Lebenswoche (3, 9, 10, 40, 48). Warum die Säuglinge in dieser Zeit so empfindlich sind für die *Pneumocystis*-Infektion, scheint noch nicht geklärt zu sein. Man führt es in erster Linie auf eine allgemeine Abschwächung des Körpers zurück (Frühgeburt, Dystrophie, Gastroenteritis, Furunkulose u. a.). Dadurch, dass *Jirovec und Vaneek* die Parasitennatur des schaumigen Alveoleninhaltes angenommen und deren Strukturen als pathognomonisch für die interstitielle plasmacelluläre Pneumonie erkannt hatten, erschienen auch einzelne Mitteilungen über sog. „Altersfälle“ bei älteren Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen (6—8, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 28, 29, 31, 36, 39, 42, 51). Es handelte sich dabei vorwiegend um Patienten mit schweren Erkrankungen des lymphatischen oder hämatopoetischen Systems, welche teilweise mit Röntgenstrahlen, mit Cytostatica oder mit Corticosteroiden behandelt worden waren. Ausserdem hatten sie auch Antibiotica erhalten. Es wurde von einigen Autoren an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Auftreten einer *Pneumocystis*-Pneumonie und längerer Corticosteroidbehandlung gedacht. Es wurde auch der Allgemeinschädigung infolge der Grundkrankheit und den andern verwendeten Medikamenten eine mögliche Bedeutung zugemessen. In der ausführlichen Arbeit von *Müller* (30) stellt der Autor die Altersfälle von *Pneumocystis*-Pneumonien aus der Literatur in einer Tabelle zusammen. In 50 % der Fälle fanden Cortison- bzw. ACTH-Präparate Verwendung. Die Patienten, bei denen ohne Cortisonbehandlung eine *Pneumocystis*-Pneumonie auftrat,

litten an A- bzw. Hypogammaglobulinämie, langdauernden Infekten und konsumierenden Allgemein- oder Systemerkrankungen.

Auch tierexperimentelle Untersuchungen wiesen in die vermutete Richtung. 1955 war es *Weller* (49, 50) gelungen, bei jungen Ratten durch fortgesetzte Cortisongaben nach 40 Tagen in einem hohen Prozentsatz eine *Pneumocystis*-Pneumonie hervorzurufen. Die Infektoresistenz der Tiere wurde durch Cortison herabgesetzt. Gleichzeitig wurde durch Antibiotica versucht, einen Schutz gegen bakterielle Infektionen zu erzeugen. Seine Angaben wurden sehr bald bestätigt und erweitert durch *Linhardtova* (26, 27), *Pliess* und *Trode* (35) sowie *Ricken* (37).

1962 teilte *Kossel* (23) 13 Beobachtungen von *Pneumocystis*-Spätpneumonien nach Corticosteroidtherapie mit. Die 9 Monate bis 12 Jahre alten Kinder waren wegen unterschiedlicher Erkrankungen wie Leukämie, Thrombopenie, Tuberkulose, Ekzem etc., alle über längere Zeit mit Corticosteroiden bzw. mit ACTH behandelt worden. *Kossel* betrachtet diese Stoffe als direkte Ursache für das Auftreten dieser *Pneumocystis*-Pneumonien. *Müller* (30) beschrieb die pathologisch-anatomischen Befunde von 7 Beobachtungen unter den 13 Fällen, welche *Kossel* angegeben hat. Er fand direkte Beziehungen zwischen therapeutischer Anwendung von Corticosteroiden und nachfolgender *Pneumocystis*-Pneumonie. Als Kriterien für die milieuvorbereitende Wirkung therapeutischer Gaben von Corticosteroiden bei der Auslösung einer *Pneumocystis*-Pneumonie führt *Müller* folgende Punkte an:

1. Das Auftreten der Erkrankung jenseits des disponierten Alters.
2. Das Fehlen einer „schwächenden“ Grunderkrankung als Wegbereiter für die Infektion. Nur bei zwei seiner Fälle (Mikrogyrie mit Krämpfen; Panmyelophthase) diskutiert er eine Resistenzverminderung durch das Grundleiden. Für fünf Fälle — abgeheiltes Säuglingsekzem, Thrombopenie mit normalisierten Blutwerten und gutem Gedeihen, Hämophilie mit gutem Allgemeinbefinden, Remission einer Paramyeloblastenleukämie, Rekonvaleszenz nach Nierentuberkulose — wird die Resistenzverminderung durch die Grunderkrankung abgelehnt.
3. Die *Pneumocystis*-Pneumonie trat in annähernd gleichen Abständen, 54 bis 69 Tage nach Beginn der Steroidbehandlung auf. Diese Zeitspanne deckt sich weitgehend mit der auch sonst für die *Pneumocystis*-Pneumonie geltenden Inkubation und den maximalen Erfolgsraten bei der Rattenpneumocystose, bezogen auf den Beginn der Cortisonverabreichung.

Diskussion

In der eigenen Beobachtung einer Pneumocystis-Pneumonie im Verlauf einer Corticosteroidtherapie fanden sich in den stark verbreiterten Alveolarsepten Rundzellen und auch vermehrt Plasmazellen. Der Prozess kann nicht als sehr frisch bezeichnet werden. In den Lungenbläschen war *Pneumocystis carinii* nachzuweisen.

Bei den Fällen von *Müller* herrschte eine reticulo-histiocytäre Infiltration vor mit Fehlen der Lymphocyten, aber noch relativ reichlicher Plasmazellbeteiligung. Durch seine Befunde konnte er zeigen, dass bei älteren Säuglingen und Kindern verschiedener Altersgruppen die Intensität der interstitiellen, pneumonischen Infiltrate nicht geringer auftritt als im frühen Säuglingsalter.

Le Tan Vinh (25), *Dustin und Maurus* (12) sowie *Roos und Keller* (38) teilten einige mit Corticosteroiden behandelte Fälle mit, die eine relativ geringe interstitielle Infiltration zeigten trotz ausgedehntem Pneumocystenbefall.

Die Wirkung des Cortisons auf die Plasmazellen ist noch nicht geklärt. *Dougherty und White* (11) sahen bei ihren experimentellen Untersuchungen nur Lymphocytolyse, dagegen keine Plasmocytolyse, während andere (4, 13, 43) Lymphocytolyse und Plasmocytolyse beobachteten. *Grundmann* (15) konnte hingegen bei seinen jüngsten Untersuchungen mit niedrigen Cortisondosen in der Milz von Albinoratten nach Schwund der Lymphocyten eine Ausbreitung der Plasmocytopoese nachweisen. Erst nach längerer Verabreichung höherer Dosen (50 mg pro Kilo und Tag) verschwanden auch die Plasmazellen. *Müller* hat in den Lungen und auch in andern Organen, so in Milz und Lymphknoten, stets einen beträchtlichen Schwund der Lymphocyten, nicht selten jedoch vermehrt Plasmazellen nachweisen können. Gestützt auf die Ergebnisse von *Grundmann* und auf seine eigenen Befunde ist *Müller* der Ansicht, dass die Plasmazellen und die Plasmocytopoese durch die Corticosteroide anders beeinflusst werden als die lymphatischen Zellen, sei es, dass bei therapeutisch angewandten Dosen die Plasmocytopoese noch nicht gehemmt wird oder aber sie rascher wieder einsetzt, nachdem die Cortisonmenge reduziert worden ist. Für diese letztere Annahme könnten seine Fälle sprechen, die alle ihre interstitielle Pneumonie in der Abbauphase der Cortisonbehandlung bekamen. Es scheint jedoch die Entwicklung von *Pneumocystis carinii* von grundlegender Wichtigkeit zu sein. Bei den Lymphocyten und Plasmazellen scheint es sich eher um eine sekundäre Reaktion zu handeln.

Auch bei dem Kind M. A. trat die interstitielle Pneumonie kurz nach Absetzen des Cortisons auf, nachdem das Medikament in absteigenden Dosen verabreicht worden war. Bei den Fällen, welche *Kossel* beschrieb,

traf das gleichfalls zu. Kossel sieht in der Erkrankung am ehesten eine Reaktion im Abwehrmechanismus des Organismus. Er glaubt, dass nach Wegfall der Noxe diese Reaktion einsetze und sich unter besonderen Bedingungen in der Lunge abspiele. Die Vermehrung an Plasmazellen und Reticulumzellen soll eine Gewebsreaktion des Organismus darstellen. Der Krankheitsausbruch wird durch die abnorme Reaktionsbereitschaft im Zusammenhang mit einer Infektion ausgelöst.

Da der Befund von *Pneumocystis carinii* noch nicht so lange bekannt ist, wird in den Arbeiten vorwiegend auf die Plasmazellreaktion abgestellt, obwohl es sich hier eher um einen sekundären Prozess handelt.

In der eigenen Beobachtung wurde das Kind neben den Corticosteroiden auch mit Antibiotica behandelt. Gleichzeitig mit dem Cortison wurde das Antibioticum abgesetzt, so dass sich die Frage erhebt, ob durch den plötzlichen Wegfall des Antibioticums das Auftreten der *Pneumocystis*-Pneumonie begünstigt wurde. Zwei Tatsachen sprechen gegen diese Annahme: 1. Die Antibiotica besitzen sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung der *Pneumocystis*-Spätpneumonie keinen Wert, wie Kossel festgestellt hat. 2. Die Bedeutung der Antibiotica als Vorschädigung ist nicht zu objektivieren. Alle Patienten von Kossel wurden neben den Corticosteroiden mit Antibiotica behandelt, es liess sich aber zu keinem der verschiedenen Mittel irgendeine Beziehung herstellen.

Es ist naheliegend, eine Resistenzverminderung als Erklärung für das Auftreten einer interstitiellen Spätpneumonie bei Corticosteroidtherapie anzunehmen. Seit jeher wurde versucht, die interstitielle plasmacelluläre Frühpneumonie als Folge einer Resistenzschwäche bei Frühgeborenen zu verstehen. Andererseits ist bekannt, dass ein Resistenzverlust gegen bakterielle- und Virus-Infektionen bei Cortisontherapie auftreten kann. Doch nicht zum Zeitpunkt der hohen Dosierung der Corticosteroide, d. h. während der Zeit der maximalen Resistenzverminderung gegen Infekte entwickelte sich die interstitielle Pneumonie. Erst nach einer anscheinend 60 bis 70 oder 50 bis 90 Tage dauernden Zeitspanne nach Beginn der Corticosteroidbehandlung tritt die Pneumonie in Erscheinung, wie Kossel angibt. Jede neue Erhöhung der Dosis muss als Beginn einer neuen Gefährdungsperiode angesehen werden.

In der eigenen Untersuchung betrug die Zeit vom Beginn der Corticosteroidtherapie bis zum klinischen Auftreten der interstitiellen Pneumonie 42 Tage. Während dieser Zeit erhielt das Kind eine Gesamtdosis von 530 mg Prednisolon. Die Möglichkeit der Resorption von Cortison durch die Hautbehandlung mit corticoidhaltigen Salben wie Hexacorten 0,5%ig und Ultracortenol-Vioform 0,25%ig kann vernachlässigt werden. Bei den 7 Fällen, welche Müller mitgeteilt hat, trat die interstitielle Pneumonie nach einer Corticosteroidverabreichung während 54

bis 69 Tagen auf. Die Gesamtdosen betrugen zwischen 527 mg Prednison beim jüngsten Kind von 8½ Monaten und 4130 mg beim ältesten Kind von 12 Jahren. *Kossel* erwähnt einen Fall von abortiv verlaufener Pneumocystis-Pneumonie, die 30 Tage nach Beginn der Corticosteroidtherapie auftrat.

Fast alle Patienten, von denen *Kossel* berichtet, hatten 3 Wochen vor der Pneumocystis-Pneumonie Kontakt mit sog. grippalen Infekten. Die Kinder waren zum Teil selbst vorübergehend daran erkrankt, ein Kind befand sich in der Rekonvaleszenz nach Keuchhusten, und eines hatte 3 Wochen vorher Windpocken und 1½ Wochen vorher Masern. *Kossel* machte die interessante Beobachtung einiger Infektketten, an deren Ende jeweils eine Pneumocystis-Pneumonie stand. Bei mehreren Kindern lag ein übereinstimmendes Anfangsstadium des Infektes vor, dann aber wich die Entwicklung der Erkrankung bei den Cortisonbehandelten von der bei den Unbehandelten ab. Die zweite Kategorie zeigte eine Pharyngitis, Tracheobronchitis und, wenn es zur Pneumonie kam, vorwiegend das Bild einer Bronchopneumonie, während sich bei den Kindern der ersten Kategorie eine Pneumocystis-Pneumonie entwickelte.

Bei dem Kind M. A. ist nichts von einem Infekt in der Umgebung bekannt geworden. Kurz vor Spitaleinweisung hatte der Knabe während einiger Tage Husten ohne Temperaturerhöhung. Ob es sich bei der kurzdauernden schmerzhaften Schwellung im Bereich der Parotis um einen abortiv verlaufenen Mumps oder eine Lymphadenitis gehandelt hat, lässt sich nicht mehr entscheiden.

Bei dem Kind der eigenen Beobachtung fand sich als Grundleiden ein Aldrich-Syndrom, dem sicher durch seine Infektanfälligkeit eine gewisse Bedeutung in der Resistenzverminderung zugeschrieben werden muss. Eine weitere Beobachtung von Aldrich-Syndrom mit terminaler Pneumocystis-Pneumonie nach Corticosteroidtherapie haben *Gelzer und Gasser* (14) mitgeteilt. *Roos und Keller* (38) beschrieben 3 Fälle von Pneumocystis-Pneumonie nach Corticosteroidtherapie bei einer Megacaryocytopenie, einer Stammzellenleukämie und einer chronisch-myeloischen Leukämie. Sie messen der Grundkrankheit auch eine gewisse Bedeutung bei der Verschlechterung der Infektabwehr bei, betrachten es aber als bezeichnend, dass in ihrem Sektionsgut bei diesen Krankheiten vor der Einführung der hochwirksamen Corticoidpräparate keine Pneumocystis-Pneumonien gefunden worden sind.

Dass bei M. A. nach der längeren Corticosteroidtherapie eine Pneumocystis-Pneumonie zum Ausbruch kam, scheint nach den Beobachtungen von *Müller* (30), *Kossel* (23), *Roos und Keller* (38) sowie *Dustin und Maurus* (12) charakteristisch zu sein. Indessen wurden die Corticosteroide nur während 42 Tagen verabreicht und in einer kleinen Ge-

samtdosis. Es besteht die Möglichkeit, dass die vor 4 Jahren und im Verlaufe der zwei letzten Jahre durchgeführten Corticosteroidbehandlungen zum rascheren Ausbruch dieser schweren Pneumocystis-Infektion Anlass gegeben haben.

Gegen die Annahme, dass in unserer Beobachtung die Corticosteroide als direkte Ursache für das Auftreten der Pneumocystis-Pneumonie angesehen werden müssen, sprechen die Röntgenbilder, deren Befunde von der ersten Aufnahme am 2. Tag des Spitaleintritts bis zur letzten Aufnahme 3 Tage vor dem Tode praktisch unverändert blieben. Die Pneumocystis-Pneumonie könnte demnach bereits beim Eintritt bestanden haben. Das Cortison hat möglicherweise einen leichteren, vorbestandenen Infekt zum Aufflackern gebracht, ähnlich, wie es beispielsweise von der Tuberkulose her bekannt ist.

Kossel (23) schreibt: „Mögen auch alle Faktoren gegebenenfalls als ein zusätzlich disponierendes Moment wirken, unter besonderen Umständen sogar in Einzelfällen allein hinreichend den Boden für das Angehen einer interstitiellen plasmacellulären Spätpneumonie bereiten, das gefährlichste Agens sind die Corticosteroide.“

Die eigene Untersuchung einer Pneumocystis-Pneumonie bei langdauernder Corticosteroidtherapie stellt einen Beitrag dar zum Problem der möglichen Schädigungen des Organismus durch Corticosteroide. Ein bestimmter Schluss lässt sich hier nicht ziehen. Es scheint jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, dass auch andere Infektionen, nicht nur Tuberkulose, im Verlauf von Corticosteroidbehandlung abnorme Reaktion zeigen können.

Zusammenfassung

Klinischer Verlauf und pathologisch-anatomische, vor allem histopathologische Befunde einer Pneumocystis carinii-Infektion im Verlauf einer Corticosteroidtherapie bei einem 5jährigen Knaben mit Aldrich-Syndrom werden mitgeteilt. Histopathologisch finden sich in den stark verbreiterten Alveolarsepten Rundzellen und auch vermehrt Plasmazellen, in den Alveolen Pneumocystis carinii. Die Zusammenhänge zwischen längerer Corticosteroidtherapie und Auslösung dieser Infektion werden besprochen. Entweder kann das Cortison direkt für das Auftreten der Pneumocystis-Pneumonie verantwortlich gemacht werden, oder es kann möglicherweise ein leichter, vorbestandener Infekt durch das Cortison aktiviert werden.

LITERATUR

1. Amiet, A.: Aldrich-Syndrom. Inaug.-Diss. Basel, 1963 (Annales Paediatrici Vol. 201, 315, 1963).
2. Ammich, O.: Über die nichtsyphilitische interstitielle Pneumonie des ersten Kindesalters. Virchows Arch. path. Anat. 302, 539, 1938.
3. Bachmann, K. D.: Die derzeitige Problematik der interstitiellen Pneumonie. Münch. med. Wschr. 96, 805, 1954.
4. Baker, B. L., D. J. Ingle and C. H. Li: Histology of Lymphoid Organs of Rats Treated with Adrenocorticotropin. Amer. J. Anat. 88, 313, 1951.
5. Benecke, E.: Eigenartige Bronchiolenerkrankung im ersten Lebensjahr. Verh. dtsh. path. Ges. 31, 402, 1939.
6. Bird, T., and J. Thomson: „Pneumocystis carinii“ pneumonia. Lancet I, 59, 1957.
7. Conradi, E.: Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie bei einem einjährigen Kinde. Kinderärztl. Prax. 57, 546, 1957.
8. Dautzier, G., T. Willis and R. N. Barnett: Pneumocystis Carinii Pneumonia in an Infant. Amer. J. clin. Path. 26, 787, 1956.
9. Deamer, W. D., and H. U. Zollinger: Interstitial „plasma cell“ Pneumonia of Premature and Young Infants. Pediatrics 12, 11, 1953.
10. Diekmann, H., E. Lindner und E. Stopka: Befunde bei interstitieller plasmazellulärer Pneumonie. Beitr. path. Anat. 114, 48, 1954.
11. Dougherty, T. F., and A. White: Functional Alterations in Lymphoid Tissue Induced by Adrenal Cortical Secretion. Amer. J. Anat. 77, 81, 1945.
12. Dustin, P. jr., et R. Maurus: Pneumopathie mortelle à „Pneumocystis carinii“ chez un enfant leucémique traité par la prednisone. Bull. Acad. roy. Méd. Belg. VIe Série-Tome 24, 566, 1959.
13. Ehrlich, W. E., J. Seifter and G. M. Hudyma: Effect of the Alarm Reaction upon Lymphocytes and Plasma Cells. Fed. Proc. 10, 354, 1951.
14. Gelzer, J., C. Gasser: Wiskott-Aldrich-Syndrom. Helv. Paediat. Acta 16, 17, 1961.
15. Grundmann, E.: Experimentelle Untersuchungen über die funktionelle Cytomorphologie der lymphatischen Strukturen bei Entzündung sowie unter Cortison und DOCA. Beitr. path. Anat. 119, 337, 1958.
16. Hamperl, H.: Zur Frage des Parasitennachweises bei der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie. Klin. Wschr. 30, 820, 1952.
17. Hamperl, H.: Über heilende und abortive Pneumocystispneumonie. Virchows Arch. path. Anat. 330, 325, 1957.
18. Hamperl, H.: Die pathologische Anatomie der interstitiellen Pneumonie. Mschr. Kinderheilk. 108, 132, 1960.
19. Herbich, J.: Drei „Altersfälle“ von interstitieller plasmazellulärer Pneumonie. Oest. Z. Kinderheilk. 11, 202, 1955.

20. Hutchison, J. H.: Congenital Agammaglobulinemia. *Lancet* II, 844, 1955.
21. Jirovec, O.: Das Problem der Pneumocystispneumonien vom parasitologischen Standpunkt. *Mtschr. Kinderheilk.* 108, 136, 1960.
22. Jirovec, O., u. J. Vanek: Zur Morphologie der *Pneumocystis carinii* und zur Pathogenese der Pneumocystispneumonie. *Zbl. Path.* 92, 424, 1954.
23. Kossel, A.: Interstitielle plasmazelluläre Pneumonie beim älteren Kind als Folge langdauernder Corticosteroidbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 22, 1133, 1962.
24. Kucsko, L.: Über den Einfluss der ACTH-Behandlung auf das morphologische Bild einer frühkindlichen akuten Retikuloendotheliose. *Verh. dtsch. path. Ges.* 39, 366, 1956.
25. Le Tan Vinh: La pneumonie à pneumocystis. Ses rapports avec la pneumonie interstitielle à plasmocytes. *Arch. franç. Pédiat.* 11, 1035, 1954.
26. Linhartova, A.: Experimentelle Pneumocystose bei Ratten. *Zbl. Bakt. I. Abt. Orig.* 167, 178, 1956.
27. Linhartova, A.: Weitere Beiträge zur experimentellen Lungenpneumocystose. *Zbl. Path.* 98, 393, 1958.
28. McMillan, G. C.: Fatal Inclusion-Disease in an Adult. *Amer. J. Path.* 23, 995, 1947.
29. Van der Meer, G., et S. L. Brug: Infection à pneumocystis chez l'homme et chez les animaux. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* 22, 302, 1942.
30. Müller, G.: Interstitielle plasmacelluläre Pneumonie nach Corticosteroidbehandlung. *Frankfurt. Z. Path.* 70, 657, 1960.
31. Mur, J.: Herdförmige Pneumocystispneumonie bei einem 26jährigen Mann mit malignem Lymphogranulom. *Zbl. Path.* 99, 386, 1959.
32. Nitschke, A.: Über die interstitielle (plasmazelluläre) Pneumonie der frühgeborenen und schwächlichen Kinder. *Z. Kinderheilk.* 62, 200, 1940.
33. Nitschke, A. u. K. Heyn: Zur Frage des histologischen Nachweises von Pneumocysten bei der interstitiellen Pneumonie. *Mtschr. Kinderheilk.* 108, 142, 1960.
34. Pliess, G.: Interstitielle plasmazelluläre Säuglingspneumonie als Allgemein-erkrankung. *Frankfurt. Z. Path.* 68, 565, 1957.
35. Pliess, G., u. H. Trode: Experimentelle Pneumocystose. *Frankfurt. Z. Path.* 69, 231, 1958.
36. Reye, R. D., and R. E. J. Ten Seldam: Pneumocystis Pneumonia. *J. Path.* 72, 451, 1956.
37. Ricken, D.: Histologische Untersuchungen bei experimenteller Pneumocystis-Pneumonie. *Virchows Arch. path. Anat.* 331, 713, 1958.
38. Roos, B., u. H. Keller: Pneumocystispneumonie nach Corticoidtherapie. *Path. Microbiol.* 23, 277, 1960.
39. Russel, H. T., and B. M. Nelson: Pneumocystis Pneumonitis in American Infants. *Amer. J. clin. Path.* 26, 1334, 1956.
40. Schwenkenbecher-Helmendahl, S.: Zur Genese der interstitiellen Säuglingspneumonie. *Klin. Wschr.* 1951, 373.
41. Seifert, G.: Weitere Untersuchungen zur Frage der Syntropie von interstitieller Pneumonie und Cytomegalie. *Zbl. allg. Path.* 91, 445, 1954.
42. Symmers, W. St. C.: Generalized Cytomegalic Inclusion-Body Disease Associated with Pneumocystis Pneumonia in Adults. *J. clin. Path.* 13, 1, 1960.

43. Teilum, G., H. C. Engbaeck and M. Simonsen: Effect of Cortisone on Plasma Cells and Reticuloendothelial System of Hyperimmunized Rabbits. *Acta endocr. (Kbh.)* 5, 18, 1950.
44. Vanek, J., u. O. Jirovec: Parasitäre Pneumonie. „Interstitielle“ Plasmazellen-pneumonie der Frühgeborenen, verursacht durch *Pneumocystis carinii*. *Zbl. Bakt. I. Orig.*, 158, 120, 1952.
45. Vanek, J.: Parasitäre Pneumonie, verursacht durch *Pneumocystis carinii* bei einer 60jährigen Frau. *Zbl. Path.* 90, 424, 1953.
46. Vanek, J., O. Jirovec u. J. Lukes: Interstitial Plasmacell Pneumonia in Infants. *Ann. paediat. (Basel)* 180, 1, 1953.
47. Wätjen, J.: Über das Vorkommen von Plasmazellen und ihre Bedeutung bei Pneumonien des Kindesalters nach akuten Infektionskrankheiten. *Virchows Arch. path. Anat.* 214, 340, 1913.
48. Weisse, K.: Die frühkindliche interstitielle plasmacelluläre Viruspneumonie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* 2, 610, 1951.
49. Weller, R.: Zur Erzeugung von Pneumocystosen im Tierversuch. *Z. Kinderheilk.* 76, 366, 1955.
50. Weller, R.: Weitere Untersuchungen über experimentelle Rattenpneumocystose im Hinblick auf die interstitielle Pneumonie der Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* 78, 166, 1956.
51. Winslow, D. J., and B. M. Hathaway: Pulmonary Pneumocystosis and Cryptococcosis. *Amer. J. clin. Path.* 31, 337, 1959.

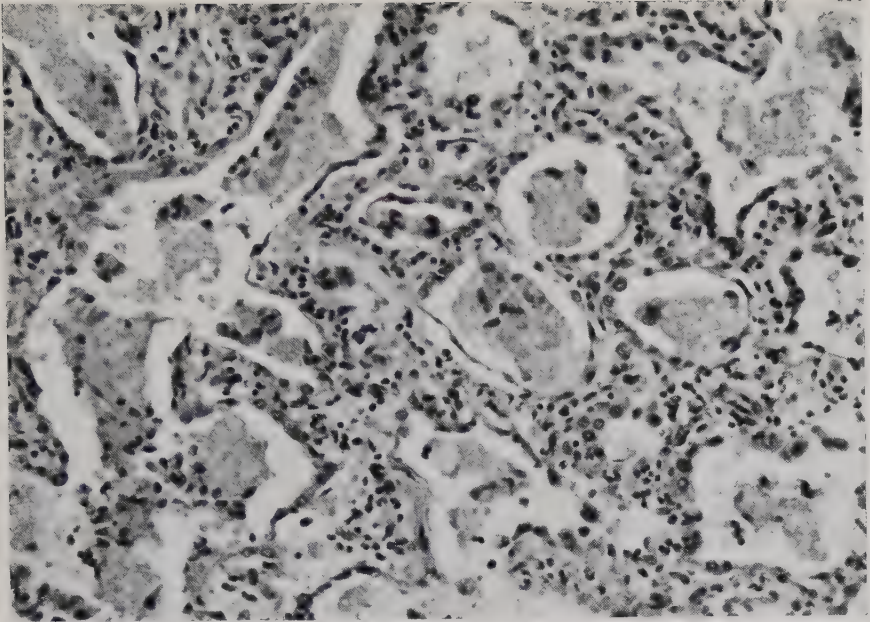


Abbildung 1

Pneumocystis carinii-Infektion der Lunge

S. N. 1255/64

Vergr. 1 : 210

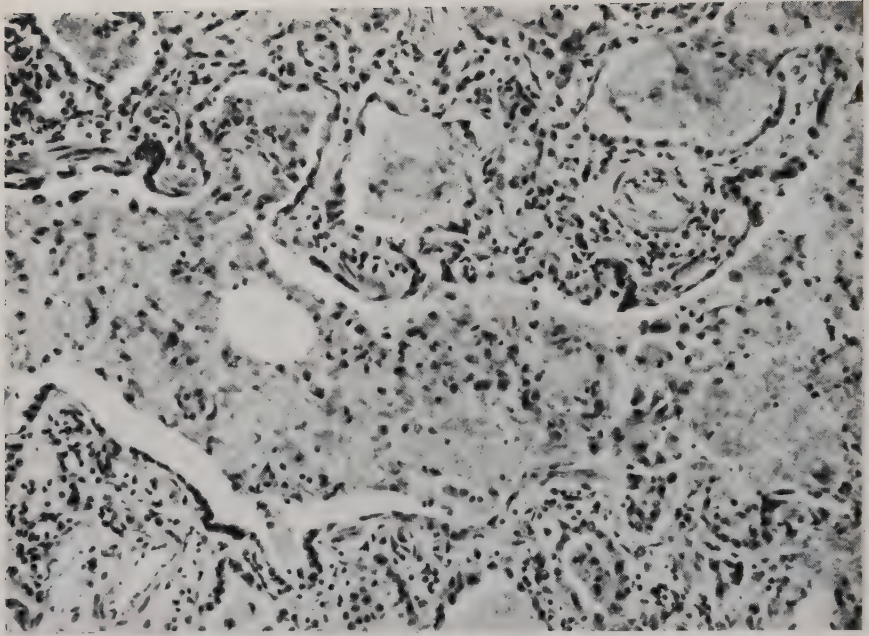


Abbildung 2

Pneumocystis carinii-Infektion der Lunge
Infiltration von feineren Bronchien

S.N. 1255/64

Vergr. 1 : 160

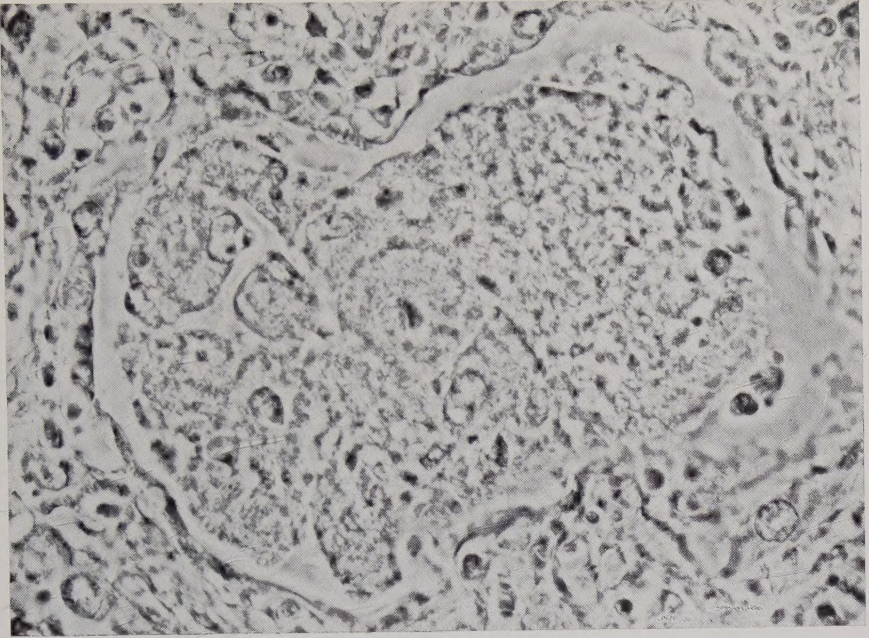


Abbildung 3

Pneumocystis carinii-Infektion der Lunge
Phasenkontrastaufnahme

S. N. 1255/64

Vergr. 1 : 630

